



1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Aponal® 5, 5 mg, überzogene Tablette
 Aponal® 10, 10 mg, überzogene Tablette
 Aponal® 25, 25 mg, überzogene Tablette

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff:

1 überzogene Tablette Aponal® 5 enthält 5,65 mg Doxepinhydrochlorid entsprechend 5 mg Doxepin.

1 überzogene Tablette Aponal® 10 enthält 11,31 mg Doxepinhydrochlorid entsprechend 10 mg Doxepin.

1 überzogene Tablette Aponal® 25 enthält 28,26 mg Doxepinhydrochlorid entsprechend 25 mg Doxepin.

Sonstige Bestandteile:

Enthält Glucose, Lactose und Sucrose. Siehe auch Abschnitt 4.4.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Überzogene Tablette

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Depressive Erkrankungen
- Angstsyndrome
- Leichte Entzugssyndrome bei Alkohol-, Arzneimittel- oder Drogenabhängigkeit
- Unruhe, Angst oder Schlafstörungen im Zusammenhang mit depressiven Erkrankungen oder leichten Entzugssyndromen

4.2 Dosierung,

Art und Dauer der Anwendung

Die überzogenen Tabletten sind unzerkaut mit etwas Flüssigkeit vor oder nach den Mahlzeiten oder abends vor dem Schlafengehen einzunehmen.

Die Darreichungsform, Dosierung und Dauer der Anwendung sind abhängig von der individuellen Reaktionslage, dem Anwendungsgebiet und der Schwere der Erkrankung. Dabei gilt der Grundsatz, dass bei einem Ansprechen des Patienten die Dosis zwar so klein wie möglich gehalten, anderenfalls aber der gesamte zur Verfügung stehende Dosierungsbereich ausgenutzt werden sollte.

Die Einleitung der Therapie ist durch schrittweise Dosissteigerung und die Beendigung durch langsame Verringerung der Dosis vorzunehmen (Reduktion um die Hälfte pro Woche).

Dosierungsrichtlinien:

Bei depressiven Erkrankungen und Angstsyndromen:

Es wird empfohlen, die Therapie mit 50 mg Doxepin am Abend zu beginnen. Wenn erforderlich, kann die Dosis nach 3 bis 4 Tagen auf 75 mg Doxepin, und nach 7 bis 8 Tagen auf 100 bis 150 mg Doxepin pro Tag gesteigert werden.

Bei ambulanter Behandlung sollte eine Tagesdosis von 150 mg Doxepin nicht überschritten werden.

Ist eine schlafanstoßende Wirkung besonders erwünscht, kann ein größerer Teil der

Tagesdosis oder die ganze Tagesdosis zur Nacht gegeben werden.

Unter stationären Bedingungen kann die Tagesdosis unter Beachtung der Vorsichtsmaßnahmen bis auf 300 mg Doxepin gesteigert werden.

Für den oberen bzw. unteren Dosierungsbereich ist gegebenenfalls auf ein Präparat mit geeigneterem Wirkstoffgehalt umzustellen.

Die mittlere Dauer einer Behandlungsperiode bis zum Verschwinden der Symptomatik beträgt im Allgemeinen mindestens 4 bis 6 Wochen. Anschließend sollte die Behandlung noch weitere 4 bis 6 Monate fortgeführt werden, um einen Rückfall zu verhindern.

Bei leichten Entzugssyndromen:

Bei der Behandlung von Entzugssymptomen ist in den ersten drei Tagen häufig die Gabe von 3 mal 50 mg Doxepin pro Tag notwendig. Danach kann eine langsame Dosisverringerung zur Beendigung der Behandlung vorgenommen werden.

Ältere Patienten:

Bei älteren Patienten ist das Risiko von Nebenwirkungen erhöht. Da diese Patienten außerdem oft deutlich niedrigere Dosen benötigen und häufig schon bei der Hälfte der üblichen Tagesdosen einen zufriedenstellenden Behandlungseffekt zeigen, ist die Dosierung sorgfältig anzupassen.

Kinder und Jugendliche:

Kinder über 12 Jahre und Jugendliche, die nur im Ausnahmefall mit Doxepin behandelt werden sollten (siehe Kapitel 4.4), benötigen aufgrund des geringeren Körpergewichts ebenfalls deutlich niedrigere Dosen. Kinder unter 12 Jahre dürfen nicht mit Aponal® 5/-10/-25 behandelt werden.

4.3 Gegenanzeigen

Aponal® darf nicht angewandt werden

- bei Überempfindlichkeit gegenüber Doxepin, verwandten Stoffen (Dibenzoxepine) oder einem der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels
- bei akuten Alkohol-, Schlafmittel-, Schmerzmittel- oder Psychopharmakavergiftungen
- bei akuten Delirien
- bei unbehandeltem Engwinkelglaukom
- bei akutem Harnverhalten
- bei Prostatahypertrophie mit Restharnbildung
- bei paralytischem Ileus
- während der Stillzeit
- von Kindern unter 12 Jahren

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Aponal® 5/-10/-25 darf nur unter besonderer Vorsicht angewendet werden bei

- Prostatahypertrophie ohne Restharnbildung
- schweren Leberschäden
- Störungen des Blut bildenden Systems
- hirnorganischem Psychosyndrom
- erhöhter Krampfbereitschaft
- angeborenem langen QT-Syndrom oder anderen klinisch signifikanten kardialen Störungen (insbesondere Erregungsleitungsstörungen, Arrhythmien)

Kinder und Jugendliche:

Aponal® 5/-10/-25 sollte nicht zur Behandlung von Kindern über 12 Jahre und Jugendlichen unter 18 Jahren angewendet werden. In Studien zur Behandlung von Depressionen in dieser Altersgruppe zeigten trizyklische Antidepressiva keinen therapeutischen Nutzen. Studien mit anderen Antidepressiva (SSRI, SNRI) haben ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von suizidalem Verhalten, Selbstschädigung und feindseligem Verhalten im Zusammenhang mit der Anwendung dieser Wirkstoffe gezeigt. Diese Risiken können für Doxepin nicht ausgeschlossen werden. Außerdem ist Doxepin in allen Altersgruppen mit einem Risiko für kardiovaskuläre Nebenwirkungen verbunden. Darüber hinaus liegen keine Daten zur Sicherheit bei Langzeitanwendung bei Kindern und Jugendlichen bezüglich Wachstum, Reifung sowie zur kognitiven Entwicklung und Verhaltensentwicklung vor. (Siehe auch Kapitel 4.8 „Nebenwirkungen“.)

Suizid/Suizidgedanken oder klinische Verschlechterung:

Depressive Erkrankungen sind mit einem erhöhten Risiko für die Auslösung von Suizidgedanken, selbstschädigendem Verhalten und Suizid (Suizid-bezogene Ereignisse) verbunden. Dieses erhöhte Risiko besteht, bis es zu einer signifikanten Linderung der Symptome kommt. Da diese nicht unbedingt schon während der ersten Behandlungswochen auftritt, sollten die Patienten daher bis zum Eintritt einer Besserung engmaschig überwacht werden. Die bisherige klinische Erfahrung zeigt, dass das Suizidrisiko zu Beginn einer Behandlung ansteigen kann.

Andere psychiatrische Erkrankungen, für die Aponal® verschrieben wird, können ebenso mit einem erhöhten Risiko für Suizid-bezogene Ereignisse einhergehen. Außerdem können diese Erkrankungen zusammen mit einer depressiven Erkrankung (Episoden einer Major Depression) auftreten. Daher sollten bei Behandlung anderer psychiatrischer Erkrankungen die gleichen Vorsichtsmaßnahmen eingehalten werden wie bei der Behandlung von depressiven Erkrankungen.

Bei Patienten mit suizidalem Verhalten in der Anamnese oder solchen, die vor der Therapie ausgeprägte Suizidabsichten hatten, ist das Risiko für die Auslösung von Suizidgedanken oder -versuchen erhöht. Sie sollten daher während der Behandlung besonders sorgfältig überwacht werden. Eine Meta-Analyse von Placebo-kontrollierten klinischen Studien zur Anwendung von Antidepressiva bei Erwachsenen mit psychiatrischen Störungen zeigte für Patienten unter 25 Jahren, die Antidepressiva einnahmen, ein erhöhtes Risiko für suizidales Verhalten im Vergleich zu Placebo.

Die Arzneimitteltherapie sollte mit einer engmaschigen Überwachung der Patienten, vor allem der Patienten mit hohem Suizidrisiko, insbesondere zu Beginn der Behandlung und nach Dosisanpassungen einhergehen. Patienten (und deren Betreuer) sind auf die Notwendigkeit einer Überwachung hinsichtlich jeder klinischen Verschlechterung, des Auftretens von suizidalem Verhalten oder

Suizidgedanken und ungewöhnlicher Verhaltensänderungen hinzuweisen. Sie sollten unverzüglich medizinischen Rat einholen, wenn derartige Symptome auftreten.

Vor Beginn und während der Behandlung sind in regelmäßigen Abständen Kontrollen von Blutdruck, EKG, Blutbild, Leberfunktion und gegebenenfalls des EEG vorzunehmen. Bei von der Norm abweichenden Werten darf eine Behandlung mit Aponal® 5/-10/-25 nur unter engmaschigen Kontrollen durchgeführt werden.

Eine bestehende Hypokaliämie ist vor Behandlungsbeginn auszugleichen.

Bei Patienten, bei denen eine Senkung des Blutdruckes auf jeden Fall vermieden werden muss, darf Doxepin nur unter sorgfältiger Kontrolle der hämodynamischen Parameter angewendet werden.

Während die sedierende Wirkung von Doxepin meist unmittelbar in den ersten Stunden einsetzt, ist die stimmungsaufhellende Wirkung in der Regel erst nach 1 bis 3 Wochen zu erwarten. Insbesondere suizidgefährdete Patienten sollten deshalb vor allem bei Behandlungsbeginn engmaschig überwacht werden.

Bei der Behandlung schwer depressiver Patienten ist grundsätzlich zu berücksichtigen, dass das Risiko eines Suizids mit zum Krankheitsbild gehört und trotz Behandlung bis zum Eintritt einer relevanten Symptomremission fortbesteht. Solche Patienten bedürfen insbesondere in der initialen Therapiephase einer sorgfältigen Überwachung und ggf. einer stationären Behandlung.

Ein plötzliches Beenden einer längerfristigen hochdosierten Behandlung mit Doxepin sollte vermieden werden, da hier mit Absetzerscheinungen wie Unruhe, Schweißausbrüchen, Übelkeit, Erbrechen und Schlafstörungen gerechnet werden muss.

Doxepin kann die cerebrale Krampfschwelle erniedrigen, daher kann es bei erhöhter Anfallsbereitschaft (z.B. Entzugssyndrom nach abrupten Absetzen von Benzodiazepinen oder Barbituraten) vermehrt zu Krampfanfällen kommen.

Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel, Saccharase-Isomaltase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Aponal® 5/-10/-25 nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Eine gleichzeitige Verabreichung von Antiarrhythmika, besonders vom Typ IA (z.B. Chinidin) und Typ III (z.B. Amiodaron), sollte wegen der Möglichkeit der Verstärkung der Herzrhythmusstörungen vermieden werden.

MAO-Hemmer vom irreversiblen Hemmtyp sollen mindestens 14 Tage vor Beginn der Therapie mit Doxepin abgesetzt werden. Andernfalls muss mit schweren Nebenwirkungen wie Erregung, Delir, Koma, Hyperpyrexie, zerebralen Krampfanfällen und starken Blutdruckschwankungen gerechnet werden.

Bei therapieresistenten Depressionen ist im Einzelfall unter Beachtung aller notwendigen

Vorsichtsmaßnahmen und unter langsamer Dosissteigerung eine zusätzliche Gabe von MAO-Hemmern bei vorbestehender Therapie mit Doxepin möglich.

Wirkungen und gegebenenfalls Nebenwirkungen folgender Arzneimittel können durch trizyklische Antidepressiva – zu denen auch Doxepin gehört – beeinflusst werden.

Wirkungsverstärkung:

- Wechselseitige Verstärkung der zentraldämpfenden Wirkung durch: andere Antidepressiva, Neuroleptika, Barbiturate, Tranquillizer, Analgetika, Narkotika, sedierende Antihistaminika, Antiepileptika, Alkohol.
- Wechselseitige Verstärkung der anticholinergen Wirkung durch: Anticholinerg wirkende Substanzen z.B. Antiparkinsonmittel, tri- und tetrazyklische Antidepressiva.
- Verstärkung der zentraldämpfenden und anticholinergen Wirkung durch: Cimetidin.
- Verstärkung der sympathomimetischen Wirkung durch: Sympathomimetika (z.B. auch Noradrenalin als vasokonstringierender Zusatz in Lokalanästhetika).
- Verstärkung der antihypertensiven Wirkung durch: Nitrate, Antihypertonika (z.B. Beta-Blocker).

Wirkungsabschwächung:

- Abschwächung der antihypertensiven Wirkung; bei Clonidin u. U. Rebound-Hypertension durch: Reserpin, Clonidin

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Zu einer Anwendung von Doxepin während der Schwangerschaft liegen bislang keine ausreichenden Erfahrungen vor. Daten von 118 während des ersten Schwangerschaftstrimenons Doxepin-exponierten Neugeborenen deuten darauf hin, dass die Missbildungsrate möglicherweise erhöht ist. Bisher sind keine anderen einschlägigen epidemiologischen Daten verfügbar. In tierexperimentellen Studien zeigte Doxepin keine teratogenen Effekte, jedoch wurde eine Beeinträchtigung der Fertilität beobachtet (s. Kap. 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit). Daher darf Doxepin nur bei zwingender Notwendigkeit und nach strenger Nutzen-Risiko-Abwägung angewandt werden.

Nach Verabreichung von Antidepressiva in höheren Dosen oder über einen längeren Zeitraum vor der Geburt kann es bei Neugeborenen zu Entzugerscheinungen kommen.

Die Einnahme von Doxepin während der Stillzeit ist kontraindiziert, da der Wirkstoff und dessen Metabolite in die Muttermilch übergehen und beim gestillten Säugling zu unerwünschten Wirkungen führen können.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Dieses Arzneimittel kann auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch das Reaktionsvermögen so weit verändern, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt wird. Dies gilt in verstärktem Maße im Zusammenwirken mit Alkohol. Daher sollten das Führen von Fahrzeugen, die

Bedienung von Maschinen oder sonstige gefährliche Tätigkeiten zumindest während der ersten Tage der Behandlung unterbleiben. Die Entscheidung in jedem Einzelfall trifft der behandelnde Arzt unter Berücksichtigung der individuellen Reaktionsbereitschaft und der jeweiligen Dosierung.

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig (≥ 1/10)

Häufig (≥ 1/100 bis < 1/100)

Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)

Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)

Sehr selten (< 1/10.000)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Mit folgenden Nebenwirkungen ist besonders zu Beginn der Behandlung zu rechnen:

Endokrine Erkrankungen:

Häufig: Libidoverlust, Ejakulationsstörungen beziehungsweise Impotenz

Gelegentlich: Galaktorrhoe

Sehr selten: Bei Männern Gynäkomastie, bei Frauen Regelblutungsanomalien und eine Vergrößerung der Mammæ, Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion

Nervensystem:

Gelegentlich: Parästhesien, Hitze- und Kälteempfindungen, Ohrensausen, vermehrtes Träumen

Nicht bekannt: Müdigkeit, Benommenheit, Schwindel, Tremor, Schlafstörungen, Schluckbeschwerden. Neurologische Effekte (z.B. Polyneuropathien und Krampfanfälle) sind als Nebenwirkungen von trizyklischen Antidepressiva beschrieben worden und daher für Doxepin nicht auszuschließen.

Herzkrankungen:

Gelegentlich: Kollapszustände, Erregungsleitungsstörungen

Sehr selten: Torsades de pointes

Nicht bekannt: Tachykardie, Herzrhythmusstörungen, Verlängerung des QT-Intervalls im EKG. Eine bestehende Herzinsuffizienz kann verstärkt werden.

Gefäßkrankungen:

Nicht bekannt: Hypotonie, orthostatische Dysregulation

Erkrankungen der Atemwege:

Nicht bekannt: Verstopfte oder trockene Nase

Leber- und Gallenerkrankungen:

Sehr selten: Medikamentenabhängige (cholestatische) Hepatitis

Nicht bekannt: Passagerer Anstieg der Leberenzymaktivitäten

Nieren- und Harnwegserkrankungen:

Häufig: Miktionsstörungen

Gelegentlich: Harnverhalten

Augenerkrankungen:

Nicht bekannt: Akkomodationsstörungen, Glaukomanfall, Sehstörungen

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Nicht bekannt: Mundtrockenheit, Obstipation. Paralytischer Ileus ist als Nebenwirkungen von trizyklischen Antidepressiva be-

geschrieben worden und daher für Doxepin nicht auszuschließen.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Häufig: Allergische Hautreaktionen und Pruritus

Sehr selten: Haarausfall

Nicht bekannt: Schwitzen

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen:

In epidemiologischen Studien, die hauptsächlich mit Patienten durchgeführt wurden, die 50 Jahre oder älter waren, wurde bei denen, die mit Selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (SSRI) oder tricyclischen Antidepressiva (TCA) behandelt wurden, ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Knochenbrüchen beobachtet. Der Mechanismus, der zu diesem Risiko führt, ist nicht bekannt.

Blut- und Lymphsystem:

Gelegentlich: Ödeme

Sehr selten: Hämolytische Anämie, Leukozytopenie, Agranulozytose, Thrombozytopenie

Psychiatrische Erkrankungen:

Häufig: Innere Unruhe. Bei älteren Patienten besteht ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Verwirrheitszuständen und deliranten Syndromen.

Nicht bekannt: Suizidale Gedanken, suizidales Verhalten*.

* Fälle von suizidalen Gedanken oder suizidalem Verhalten während der Therapie mit Aponal[®] oder kurze Zeit nach Beendigung der Behandlung sind berichtet worden (siehe Abschnitt 4.4. „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“)

Bei Patienten mit einem hirnganischen Psychosyndrom ist die Provokation eines pharmakogenen Delirs zu bedenken.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:

Häufig: Durstgefühl

Untersuchungen:

Nicht bekannt: Gewichtszunahme, Änderungen des Blutzuckerspiegels

Beim Auftreten schwerwiegender Nebenwirkungen, wie

- QT-Intervall-Verlängerung,
- Torsade de pointes,
- hämolytischer Anämie, Leukozytopenie, Agranulocytose, Thrombozytopenie,
- manischer Verstimmung,
- akut produktiven Symptomen bei der Behandlung depressiver Syndrome im Verlauf schizophrener Erkrankungen ist die Therapie abzubrechen.

Hinweise:

Die Patienten sollten angehalten werden, bei grippeähnlichen Symptomen oder eitrigem Angina die mit Beschwerden wie hohes Fieber, Schüttelfrost, Halsschmerzen, Schluckbeschwerden, Entzündungen im Mund-, Nasen-, Rachen- sowie Genital- oder Analbereich einhergehen, sofort den Arzt aufzusuchen und keine Selbstmedikation mit Antipyretika, Analgetika und/oder Antibiotika durchzuführen.

Treten die o.g. Symptome während der Behandlung auf, ist eine Untersuchung des

Blutbildes vorzunehmen, da eine Agranulozytose ausgeschlossen werden muss.

4.9 Überdosierung

Symptome einer Überdosierung:

Doxepin zeichnet sich durch eine erhebliche akute Toxizität aus. Kinder bzw. Kleinkinder sind besonders gefährdet. Lebensbedrohende Symptome einer Intoxikation mit Doxepin betreffen das ZNS (Verwirrung, Erregungszustände bis zu Krampfanfällen, Bewusstseinsstrübung bis zum Koma, Atemstillstand) und das Herz-Kreislauf-System (Hypotonie, Tachykardie, EKG-Veränderungen wie PQ-, QT-Intervallverlängerung, Torsades de pointes, AV-Block II. oder III. Grades).

Therapiemaßnahmen bei Überdosierung:

So rasch wie möglich ist eine intensivmedizinische Behandlung einzuleiten. Innerhalb von 1–2 Stunden nach Einnahme kann eine Magenspülung aussichtsreich sein, gefolgt von der wiederholten Gabe von Aktivkohle. Die weitere Therapie erfolgt symptomatisch. Zum Einsatz kommen Volumensubstitution, Antikonvulsiva und ggf. Antiarrhythmika, bei kardialen Komplikationen u. U. Natriumhydrogencarbonat bzw. -lactat.

Bei schweren Vergiftungen (Bewusstlosigkeit, Herzrhythmusstörungen) bzw. Auftreten eines anticholinergen Syndroms steht zur Anwendung unter intensivmedizinischen Bedingungen (EKG-Kontrolle!) als Antidot Physostigminsalicylat zur Verfügung.

Aufgrund des großen Verteilungsvolumens und der relativ starken Plasma-Eiweiß-Bindung dürften forcierte Diurese oder Hämodialyse bei reinen Doxepin-Vergiftungen nur von geringem Nutzen sein.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe:

Trizyklisches Antidepressivum

ATC-Code: N06A A12

Als Dibenzoxepin gehört Doxepin zu den trizyklischen Antidepressiva und besitzt ausgeprägte sedierende sowie angstlösende und stimmungsaufhellende Wirkungen. Als Wirkungsmechanismus für den zentralen Effekt wird eine Beeinflussung der Funktion von Neurotransmittersystemen im ZNS angenommen.

Doxepin hemmt den aktiven Rücktransport der biogenen Amine Serotonin und Noradrenalin in die präsynaptischen Speicher der Nervenzellen im ZNS. Dadurch wird die Konzentration dieser biogenen Amine am Rezeptor erhöht.

Es wirkt auch antihistaminerg durch Blockade der H₁-Rezeptoren und der H₂-Rezeptoren. In verschiedenen Versuchsanordnungen wurde durch Doxepin die Magensaftsekretion und Ulcus-Entstehung unter Stressbelastung gehemmt. Es scheint vor allem ein im ZNS lokalisierter Mechanismus beteiligt zu sein. H₁-Antagonismus (Sedierung), H₂-Antagonismus (Hemmung der Magensäuresekretion) und peripher anticholinerg Wirkung (Magenmotilität) können evtl. unterstützend mitwirken.

Doxepin zeigt sowohl zentral als auch peripher eine schwach anticholinerge und spasmolytische Wirkung. So wie andere trizyklische Antidepressiva hemmt es in hohen Dosen die Erregungsleitung im Herzen und senkt den Gefäßwiderstand geringgradig.

Folgende Wirkungen von Doxepin wurden außerdem tierexperimentell nachgewiesen: Die Verstärkung der Wirkung von Analgetika, die Verhinderung einer Entwicklung von Toleranz gegenüber Opiaten und die Unterdrückung von Entzugerscheinungen bei Morphinabhängigkeit.

Doxepin ist in verhaltenspharmakologischen und biochemisch-pharmakologischen Experimenten, die derzeit als Modelle für antidepressive Substanzen benutzt werden, wirksam.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption:

Doxepin wird nach oraler Gabe nahezu vollständig resorbiert.

Verteilung:

Doxepin und Desmethyldoxepin werden zu ca. 80% an Plasmaproteine gebunden. Das Verteilungsvolumen von Doxepin beträgt ca. 22 (9–33) l/kg.

Metabolismus:

Doxepin unterliegt einem ausgeprägten First-Pass-Metabolismus. Der Prozentsatz von Doxepin, der beim ersten Durchgang durch die Leber verstoffwechselt wird, liegt bei etwa 70% (55–85%), die Bioverfügbarkeit ca. 27%. Der Abbau erfolgt über eine Demethylierung, N-Oxidation, Hydroxylierung und Glukuronidierung (Desmethyldoxepin, Doxepin-N-oxid, Hydroxydoxepin, Hydroxydoxepin-Glucuronid).

Die nach therapeutischen Dosen im Serum gemessenen Doxepinspitzenkonzentrationen weisen große interindividuelle Schwankungsbreiten auf. Die Konzentrationen von Doxepin mit noch aktiven Metaboliten Desmethyldoxepin (DMD) zusammen bestimmen die Wirkung.

Nach einmaliger Einnahme von 75 mg betragen t_{max} 2,9 h (2–4 h) und C_{max} 26,1 ng/ml (9,0–45,8 ng/ml). Der Hauptmetabolit Desmethyldoxepin erreicht nach 6 h (2–10 h) eine C_{max} von 9,7 ng/ml (4,8–14,5 ng/ml). Nach i.v.-Infusion von 25 mg Doxepin über 1,5 Stunden lag die maximale Plasmakonzentration bei 39 ng/ml.

Elimination:

Die Plasmaeliminationshalbwertszeit für Doxepin beträgt nach oraler Gabe 16,8 h (8,2–24,5 h) und für DMD 51,3 h (33,2–80,7). Die Plasmaclearance beträgt 0,93 l/h/kg.

Die relativ langen Halbwertszeiten von Doxepin und Desmethyldoxepin ermöglichen therapeutisch ausreichend hohe Plasmaspiegel bei 1mal täglicher oraler Doxepingabe.

Steady-state-Plasmakonzentrationen werden innerhalb von 2 Wochen erreicht.

Die Ausscheidung von unverändertem Doxepin über die Nieren ist gering (ca. 0,1%; renale Clearance: 10–20 ml/min). Für Desmethyldoxepin beträgt die renale Ausscheidung 0,4%, die renale Clearance 64 ml/min.

Doxepin passiert die Plazenta und geht in die Muttermilch über.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In tierexperimentellen Studien mit wiederholter Gabe von Doxepin wurden Phospholipideinlagerungen in verschiedenen Organen beobachtet, wie sie auch von anderen amphiphilen Substanzen mit Kation-Eigenschaften (z.B. Amiodaron, Imipramin) bekannt sind. Die Relevanz dieses Befundes für die Anwendung am Menschen ist unklar. Nach hohen Dosierungen traten Fetteinlagerungen in den Leberzellen auf.

Doxepin wurde nur unzureichend bezüglich mutagener Wirkungen geprüft. Bisherige Tests verliefen negativ. Langzeituntersuchungen am Tier auf ein tumorerzeugendes Potential liegen nicht vor.

Embryotoxizitätsuntersuchungen an Ratten und Kaninchen gaben keine Hinweise auf teratogene Wirkungen von Doxepin. Dosierungen oberhalb von 5 mg/kg/Tag beeinträchtigten die Fertilität bei Ratten.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Aponal[®] 5 und Aponal[®] 10

Lactose-Monohydrat; Povidon K 25; Talkum; Methylcellulose; Hochdisperses Siliciumdioxid; Magnesiumstearat (Ph.Eur.); Sucrose; Weißer Ton; Glucose-Sirup; Macrogol 35 000; Titandioxid (E 171); Eisenoxide und -hydroxide (E 172); Montanglycolwachs.

Aponal[®] 25

Lactose-Monohydrat; Povidon K 25; Talkum; Methylcellulose; Hochdisperses Siliciumdioxid; Magnesiumstearat (Ph.Eur.); Sucrose; Weißer Ton; Glucose-Sirup; Macrogol 35 000; Titandioxid (E 171); Montanglycolwachs.

Hinweis für Diabetiker:

Aponal[®] 5 und Aponal[®] 10:

1 überzogene Tablette enthält weniger als 0,01 BE.

Aponal[®] 25:

1 überzogene Tablette enthält weniger als 0,02 BE.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blister

Aponal[®] 5

100 Filmtabletten

Aponal[®] 10 und Aponal[®] 25

50 Filmtabletten

100 Filmtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Bahnhofstr. 1a
17498 Mesekenhagen
Telefon (038351) 5369-0
Telefax (038351) 5369-25

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Aponal[®] 5
31305.00.01

Aponal[®] 10
31305.01.01

Aponal[®] 25
31305.02.01

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Aponal[®] 5
03.03.1995/25.07.2000

Aponal[®] 10
02.03.1995/25.07.2000

Aponal[®] 25
02.03.1995/25.07.2000

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2011

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin